

- 신경계(경고항 참고) : 수면장애, 동요, 걱정, 혼란, 우울, 다행증/다행감, 꿈, 비정상적인 생각, 졸음, 반사소실, 정서불안, 환각, 진공과다, 소화불능, 간대상근경련 신경증, 신경장애,정신병, 불면, 사고불능, 근간증, 어지럼, 뇌병증, 출혈성소골증, 두통, 단부전마비, 신경압박, 신경질, 신경통, 감각이상, 위염마비, 사지말초완전마비, 사지(耑)장애, 실어증
- 특수감각기계: 시각장애, 악시, 구울련, 백내장, 눈부심, 난청, 귀통증, 중이염
- 소화기계: 기관염, 인두출혈성 황반, 소화불량, 방귀, 위장근 출혈, γ-GTP 증가, 위장관 천공, 간염, 식욕 증가, 설사, 간손상, 경구 모노리닐아제, 삼킴근관, 식도염, 위염, 장폐색, 간기능검사이상, 직장장애, 구내염, 식욕부진, 황사, 심이치장염, 위장지나공기창, 위식도염, 위장관장애, 육아중간염, 구역, 구토, 괴양식도염, 폐경기상성증
- 심혈관계 : 가슴통증, 비정상적인ECG, 출혈, 저혈압, 빈맥, 협심증, 중증혈관성경면염, 기립저압, 말초혈관장애, 부정맥, 심방세동, 느린맥, 심장 전벽염, 심폐질환, 심혈관계염, 유헤혈성심장기능이상, 심부혈전정맥염, 심장초음파이상, 심전도 QRS complex 이상, 심전도 ST complex 이상, 심장기능이상, 심박속수 증가, 실신, 혈전증, 혈관질환
- 비뇨기계: 혈뇨, 신부전, 방광염, 배뇨곤란, 수신증, 신관괴사, 야간다뇨증, 고혈뇨, 중독성 신장병증, 근관신장기능이상, 단백뇨, BK골발병증, 방광연축, 소변검상증, 질배뇨증, 빈뇨, 오줌이 새는 증상
- 대사: 산증, 알칼리성 인산화효소 증가, 알칼리증, 빌리루빈혈증, 저유농도, 고지질혈증, 고인슐린혈증, 고노산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, AST 증가, ALT 증가, 중탄산나트륨감소, 탈수증, 고혈당증, 저혈당증, 저칼슘혈증, 유산탈수회소증 증가, 체중증가, BUN 증가, 부종, 통풍, 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증, 고칼혈혈증, 저인산혈증, 말초부종
- 내분비계: 당뇨병, 쿠싱증후군
- 혈액계/림프계: 응고장애, 반상출혈, 저색소성 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판 감소, 적혈구 증가, 프로트롬빈 감소, 혈장혈 검사, 헤마토크리트 증가, 헤모글로빈 이상, 백혈구 증가
- 근골격계: 관절염, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근육부종, 골다공증, 관절질환, 통풍성근육경련(cramps), 근육인 감소
- 호흡기계: 천식, 기관지염, 기침 증가, 폐 질환, 폐부종, 인두염, 폐렴, 호흡 장애, 비염, 부비강염, 음성 변화, 기흉, 호흡곤란, 말초혈, 폐기능감소, 흉막삼출
- 피부: 발진, 단순포진, 다모, 피부발진, 염, 여드름, 진균피부염, 피부부색, 피부파괴, 박탈피부염, 대상포진, 피부 양성신생물
- 기타: 복부 비대, 고름집, 옅한 탈장 복막염, 광과민성 반응, 알레르기반응, 세포염, 인플루엔자 유사 증후군, 폐혈증, 피부부종, 우발성 수막증, 등통증, 연조직염, 뇌염, 신경이상, 말발, 전신부종, 온도 못감지, 껍질

4) 일반 임상시험 및 시판 후 사용경험에서 나타난 이상반응

- (중증근무력증)
- 100명의 중증근무력증 환자 대상 임상시험에서 보고된 주요 이상반응은 비인두염 (33.0%), 백혈구 증가증(33.0%), 고혈당증(10.0%), 설사(9.0%), 오장(9.0%), 림프구감소증(9.0%)로 나타났다.
 - 841명의 중증근무력증 환자 대상의 시판 후 사용경험에서 보고된 주요 이상반응은 당뇨(8.7%), 백혈구 증가증 (5.8%), 림프구감소증(5.8%), 고콜레스테롤혈증(2.5%), 설사(2.5%)로 나타났다.
- 5) 타크로리무스의 일반형 제제의 국내 시판 후 조사결과
- 신시식, 기아식, 갈수식임
 - 국내에서 6년 동안 604명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 추가로 나타난 유해사례는 다음과 같다.
: 대상포진(1.5%),
 - 이 약의 투여량이 증가할수록, 혈중농도가 높을수록 유해사례 발현율이 높은 것으로 나타났다.
 - 안성류마티스관절염

국내에서 재사시를 위하여 시판 후 임상시험 피험자 50명을 포함한 790명을 대상으로 4년 동안 실시한 시판 후 조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.82%(125/790명)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 11.27%(89/790명)로 복통이 1.39%로 가장 많았고, 오심이 0.89%, 고혈압, 설사각각 0.76%, 두통, 상복부통, 소화불량이 각각 0.63%, 부종, 발진, 탈모, SGPt 증가가 각각 0.51%, 삼기도감염, SGOT증가, C-반응성 단백질 증가, 어지러움(현기증), 구강건조, 변비, 진전, 두근거림이 각각 0.38% 등의 순으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.89%(7/790명)로 수술적증재, 내과적재, 무력증, 척추융합수술, 항산염색양성, 자궁경양자, 심근경색증, 위궤양, 루마티스관절염약학, 가려움증, 노경색이 각각 0.13%로 보고되었으나, 예상하지 못한 유해사례는 6.33%(50/790명)로 삼기도감염 0.89%, 적혈구침강속도증가, 상복부통과 C-반응성 단백질 증가 각각 0.63%, 열골부종 0.51%, 구강건조, 저림 각각 0.38%, 상해불명의 위장장애, 기래, 피로, 입자, 수술적증재가 각각 0.25% 등의 순으로 보고되었다.
 - 루푸스신염

국내에서 재사시를 위하여 4년 동안 307명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.85%(64/307명, 총 98건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 인두염이 2.28%(7/307명, 7건), 오심이 1.63%(5/307명, 5건), 설사, 소화불량이 각 1.30%(4/307명, 4건), 알부민뇨, 질소혈증, 크레아티닌청소율감소, 고콜레스테롤혈증, 두통이 각 0.98%(3/307명, 3건) 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 9.77%(30/307명, 총 37건)로 인두염 1.30%(4/307명, 4건), 크레아티닌청소율감소 0.98%(3/307명, 3건), 오심, 알부민뇨, 질소혈증, 두통, 고혈압이 각 0.65%(2/307명, 2건), 설사, 소화불량, 복통, 구토, 신우신염, 요로감염, 혈뇨, 열, 폐렴, 고혈당증, 발작, 어지러움, 대상포진, 감염, 사마귀, 탈모, 자가항체양성, 연조직염, 혈소판감소증이 각 0.33%(1/307명, 1건)이 보고되었다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 7.17%(22/307명, 29건)로 복통, 질소혈증, 대상포진이 각 0.65%(2/307명, 2건), 설사, 오심, 위장염, 충수돌기염, 방광염, 알부민뇨, 크레아티닌청소율감소, 다리통증, 부종, 열, 통풍, 고혈압증, 당뇨병약학, 알칼리인산화효소증가 각각 0.33%(1/307명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례 발현율은 2.93%(9/307명, 10건)로 복통, 질소혈증, 알부민뇨, 크레아티닌청소율감소, 고혈당증, 대상포진, 감염, 연조직염, 혈소판감소증, 폐렴이 각 0.33%(1/307명, 1건)로 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.93%(9/307명, 총 11건)로 보고되었으나, 유해사례는 자기항체반응이 0.33%(1/307명, 2건), 흉반부무수증후군약학, 사마귀, 습진, 담낭염, 수두, 신우신염, 무릎경 충수돌기염, 초조열증이 각 0.33%(1/307명, 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.98%(3/307명, 총 4건)로 자기항체반응이 0.33%(1/307명, 2건), 사마귀, 신우신염이 각 0.33%(1/307명, 1건)이 보고되었다.
 - 중증근무력증

국내에서 재사시를 위하여 4년 동안 104명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 29.81% (31/104명, 총 44건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응
흔하지 않음 (0.1~1%미만)	전신적 질환	가슴통증, 다리통증, 요통	-
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병	고혈당증, 당뇨병
	기타 용어	거대세포바이러스감염	거대세포바이러스감염
	신생물	자궁경활근증	-
	심장 박동 장애	심장정지	심장정지
위장관계 장애	삼킴곤란	-	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응
흔하게 (~10%미만)	위장관계 장애	가슴쓰림	-
흔하지않음 (0.1~1%미만)	위장관계 장애	명치불편	가슴쓰림, 명치불편
	시각장애	망막병증	-
	신생물	자궁경활근증	-
	심장 박동 장애	심장정지	심장정지
	전신적질환	요통	-
	중추 및 말초신경계 장애	언소리	-
	호흡기계 질환	감기	-

- 이 약(0.5mg 및 1mg)에 대한 국내 재신사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 신약 허가된 모든 의약품들 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재신사 종료시험에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품들이 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 피부와 부속기관 장애 : 피부건선
 - 근육-골격계 장애 : 골격통
 - 위장관계 장애 : 위식도역류, 궤양성구내염
 - 간 및 담도계 질환 : 담관형착, 비아티스성간염, 간경변혈전증, 담도장애
 - 대사 및 영양 질환 : 고밀도지질단백질감소, 저밀도지질단백증가, 저콜레스테롤혈증
 - 비뇨기계 질환 : 요로감염, 출혈성방광염, 신우신염
 - 전신적 질환 : 다리통증, 초고열증
 - 기타 : 거대세포바이러스감염, 거대세포바이러스위장관염, 이차암종
- 국내 시판 후 수년간 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 감염 : B형간염 재발성화로 인한 간질소

5. 일반적 주의

- 이 약 치료시 고혈압이 가장 흔한 이상반응이다(이상반응항 참고).경증 ~ 중증도의 고혈압이 심각한 고혈압보다 더 자주 나타난다. 항고혈압약의 복용이 필요하다. 혈압의 조절은 어떠한 약물을 사용해도 무방하나 이 약은 고혈압혈증을 일으키기 때문에 혈류유지성 이노약은 피해야 한다. 갑상선결핵약이 이 약에 기인한 고혈압 치료에 유해하나 이 약의 대사에 영향을 미치지않고 용량의 감소가 필요하다(상호작용항 참고).
- 미국과 유럽에서 실시한 타크로리무스의 일반형 제제의 무작위 시험에 의하면, 이 약을 투여받은 간이식환자에서 고혈당증이 각각 47%와 33%로 나타났는데 이것은 치료가 필요하였다(이상반응항 참고).
- 신장애 또는 간장애 환자

신장애를 가진 환자에게는 용량의 감소가 필요하다(용법 용량항 참고). 간이식후에도 간장애를 나타내는 환자는 타크로리무스의 높은 혈중농도에 의한 신장애가 나타날 가능성이 높다. 이러한 환자들은 주의 깊게 관찰하여야 하며 용량의 조절도 고려해야 한다. 몇몇 연구에 의하면 이러한 환자에서는 용량의 감소가 필요하다.

0.8~2.2mg/kg의 용량에서 2명의 경우, 중증의 간부전 환자(Child-Pugh 10 이상)는 이 약의 낮은 농도가 필요할 수 있다. 혈액 농도에 대한 빈번한 모니터링이 필요하다.
- 과량 투여에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현 등을 방지하기 위해 타크로리무스의 최저혈중농도(through level)를 자주 측정하여 투여량을 조절한다. 또한 타크로리무스는 분신시 용량이 총액(약 20%)일 수 있으므로 용량에 의한 손실의 영향이 없도록 표준 병용 모두 같은 정량 조직을 행한다.
- 신장애의 발현 빈도가 높으면 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌청소율, 요단백, 요중NAG, 요중베타미아이크로글로불린 등)를 자주 하는 등 환자의 상태를 충분한 관찰할 것. 특히 용이 증가에는 그 발현에 주의한다. 또한 이 약에 기인한 신장애의 약한 합병증 일으킬 수 있으므로 이상이 나타난 경우에는 강령, 투여중지 등의 적절한 처치를 하여야 한다. 또한 류마티스관절염환자에서 소수례기에는 있지만 스테로이드 소염진통제(NSAID)를 두 가지 이상 병용할 중례에서 크레아티닌청소율 비특이 높았으므로 주의해야 한다. 또한 루푸스신염 환자에서는 병태의 진행에 따라 신장애가 악화될 수 있으므로 특히 주의해야 한다.
- 고혈당, 요당 등과 같은 혈당 기능 장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(혈액검사, 혈당, 아밀라제, 유당 등)를 자주 하는 등 환자의 상태를 충분한 관찰하여야 한다. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의하고 이상이 나타난 경우에는 강령, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
- 이 약의 투여에 의한 부신피질호르몬계 유지량의 감량이 가능하나 부신피질호르몬계의 이상반응 발현에 대해서도 계속적으로 충분히 관찰한다.
- 효능효과에 관련한 사용상의 주의:
 - 골수이식 때의 사용에 즈음하여 HLA 적합 동표간 골수이식시에서는 이 약을 1차 선택약으로 하지 않는다.
 - 루마티스관절염에서는 과거치료에서 다른 항류마티스제 (DMARD)로 치료 효과가 불충분한 환자에게 투여해야 한다.
 - 루푸스신염에서는 급성기의 질환활동성이 높은 시기에 사용했을 때의 이 약에 대한 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다.
 - 중증근무력증과 관련하여, 단독 요법이나 코르티코스테로이드를 사용한 적이 없는 환자들에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. [이 약의 단독요법에 대한 임상시험 경험은 제한적이며, 코르티코스테로이드를 사용한 적이 없는 환자들에 대한 임상시험 경험은 없다.]
- 용법용량에 관련한 사용상의 주의:
 - 골수이식에서 혈중 농도가 낮은 경우에는 이식된 대 속주병이 발견되고 있으므로, 이식된 대 속주병이 발현하기 쉬운 시기에는 혈중 농도를 가능한 한 10~20ng/mL로 한다.
 - 또 높은 혈중 농도가 지속되는 경우에 신장애가 발견되고 있으므로, 혈중 농도(투여 후 약 12시간)를 가능한 한 20ng/mL 이하로 유지한다. 크레아티닌치가 투여전치의 25%이상 상승한 경우에는 이 약의 25% 이상의 용량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 고려한다.
 - 다른 면역억제제와의 병용으로 과도한 면역억제 가능성이 있으므로 주의해야 한다. 특히 이식에서 3 또는 4가지 면역억제제를 사용하는 다중약물병용요법을 실시하는 경우에는, 이식환자의 상태와 다른 병용 면역억제제의 종류 및 용량 등에 따라 이 약의 초기 용량이 조절되어야 한다.
 - 간장애 또는 신장애가 있는 환자에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 정기적으로 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
 - 류마티스관절염에서는 고령자의 경우에 투여해서 4주후까지 1일 1.5mg를 투여하여 안전성을 확인한 후, 효과가 불충분한 경우에 한하여 1일 3mg으로 증량하는 것이 바람직하다. 또한 증량하는 경우에는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 투여 후 약 12시간의 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
 - 이 약은 비스테로이드성 소염제 및/또는 스테로이드성 소염제와의 병용투여가 가능하다. 병용요법 때면 이상반응 증가에 대한 연구가 충분히 이루어지지 않았다.
 - 류마티스 관절염 환자에서의 이 약과 메토타렉세이트, 기타 항류마티스제 (DMARD) 또는 항TNF알파제제를 병용했을 때의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다.
 - 루푸스신염에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 투여해서 후 3개월 동안 1개월마다 1회, 그 이후에는 정기적으로 투여 후 약 12시간의 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다. 또한 이 약을 2개월 이상 지속 투여해도 노년대 등의 신염 임상조건 및 면역학적 소견으로 효과가 나타나지 않는 경우에는 투여를 중단하거나 다른 치료법으로 변경하는 것이 바람직하다. 또한 이 약으로 충분한 효과가 나타난 경우에는 그 효과를 유지할 수 있는 용량까지 감량하는 것이 바람직하다.
 - 중증근무력증 환자에서 이상반응의 발생을 피하기 위해, 타크로리무스 치료를 시작한 후 3개월 동안 매일 혈중 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다. 그 후에 투여 후 약 12시간 이후의 혈중 농도를 주기적으로 모니터링 하여 용량을 조절해야 한다. 또한, 이 약의 효과가 충분한 경우에는 효과가 유지할 만큼의 용량을 대상으로 감량하는 것이 권장된다.
- 이식편대숙주병(GVHD)이 발생하면, 가능한 한 빨리 치료를 받을 것을 권장한다. 시클로스포린을 복용하던 환자 중 경우, 약의 복용을 계속할 것인지 여부를 신속하게 결정하여야 하며 만약 시클로스포린이 적절하지 않다고 생각될 경우에는 즉시 그 약을 중단하고 이 약으로 대체하여야 한다.
- 감염증의 발현 또는 약물에 충분히 주의해야 한다.
- 과도한 면역제로 감염에 대한 감수성 상승, 림프증 등의 약성증장 발생의 가능성이 있으므로 충분히 주의해야 한다.
- 류마티스관절염에서 인과관절시환술 등의 수술시에서의 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.
- 이 약을 투여 중에는 신장애, 신근염, 신근경직, 신근경직 (삼기증)에 대해 주의할 것. 특히 나타날 수 있으므로 (이상반응 항 참조), 투여에는 신장애, 신근염, 신근경직, 신근경직을 실시하는 등 환자의 상태를 관찰하여야 한다. 또한 루푸스신염 환자에서는 그 경과환한 전신성홍반성루푸스에서 관동맥질환의 위험인자로 알려져 있는 고지질혈증, 고혈압증 등이 질환을 합병하는 경우가 많으므로 고지질혈증, 고혈압증의 적절한 관리와 함께 이 약을 투여한다.
- 루푸스신염 환자에서는 28주 투여로 크레아티닌클리어런스가 저하하였다. 28주를 넘는 임상시험 성적은 적고, 장기투여시의 안전성은 확립되어 있지 않다.
- 이 약은 시가지 및 신경학적인 장애를 일으킬 수 있다. 이 약이 운전능력과 기계 사용능력에 미치는 영향에 관한 연구는 이루어지지 않았다.
- 출산 절제를 하지 않은 중증근무력증 환자는 이 약으로 치료하기 전에도 주기적으로 출산증의 징후가 있는지 모니터링야 한다. 출산증의 진단을 받은 환자는 출산절제술과 같은 적절한 처치를 행해야 한다. 이런 환자들에게 이 약을

이용한 치료는 이 치료의 이익과 위험에 대한 평가가 이루어 진 후에 진행되어야 한다(출산증에 대한 이 약의 영향은 확인되지 않았다).

- 이 약을 투여 받는 환자에서 코르티코스테로이드의 유지용량이 감소될 수 는 있지만 여전히 코르티코스테로이드와 관련된 이상반응은 주의 깊게 관찰되어야 한다.
- 연구질환

가급 시록 손실로 전이되는 시제를 포함한 연구질환이 타크로리무스로 치료받은 환자에서 보고되었다. 대체 면역억제제로 변경했을 때 일부사례에서는 회복이 보고되었다. 시력변화, 색각변화, 시야흐림 또는 시야결손에 대해 보고할 것이 환자에게 권고되고, 이 경우 환자는 적절한 안과 의사에게 신속한 검사를 받는 것이 권고된다.

6. 상호작용

- 병용금지
 - 이 약과 시클로스포린은 CYP3A4로 대사되므로 병용시 경향적 길항으로 시클로스포린의 대사가 저해된다. 임상실험 초기에 타크로리무스와 시클로스포린을 병용수여한 결과 상승적/가시적인 신독성이 나타났다. 시클로스포린에서 이 약으로 전환하는 경우에는 시클로스포린 최종투여량부터 24시간 이상 경과 후에 이 약을 투여해야 한다. 시클로스포린의 농도가 상승된 상태일 경우 투여는 더욱 지연될 것이다.
 - 고칼혈혈중이 나타날 수 있으므로 칼륨보전 이노제(스피로노락톤, 트리아메텐올)의 병용 또는 칼륨의 과잉섭취는 하지 않는다. 또한 혈청 칼륨의 농도를 자주 측정하는 것이 좋다(고칼혈혈중이 나타날 수 있다).
 - 보센탄 : 이 약과 보센탄은 약물대사소 CYP3A4에서 대사가되기 때문에 병용으로 보센탄의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다. 또한 보센탄은 CYP3A4에서 대사가되고 또한 CYP3A4유도작용도 가지고 있기 때문에 병용으로 이 약의 혈중농도가 변할할 가능성이 있다.
 - 생백선 : 면역억제제는 백선의 효과를 감소시킬 수 있으므로 주의한다. 생균백선(유사균에 의한 면역억제하에서 생백선을 정중하여 발생하였다)는 보고가 있다. 이러한 약물은 에리노글리코사이드계항생제, 임포트라신, 칸티, 경구 플리모, BCG, 황열, TY 21a typhoid)가 포함된다. 면역억제제적용으로 발병의 가능성이 증가하므로 병용하지 않는다. 또한 비발생 백선인 독감 HA 바이러스의 경우로 백선의 효과가 감소될 수 있으므로 주의하여야 한다.
 - 자궁수초 : 자궁수초 섭취시 이 약의 혈중농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 발현할 가능성이 있다.
- 병용 주의
 - 이 약과 다른 약물과의 상호작용은 아직 연구되지 않았다. 시가능 장애의 상승적 또는 상가적인 효과 때문에, 이 약과 다른 약물을 병용 투여할 경우에는 주의해야 한다. 이러한 약물로는 에리노글리코사이드계항생제, 임포트라신, B, 코르티코사졸, 자이메이스트ازه제(gyrase inhibitor), 비스테로이드소염진통제(NSAID), 빈코타민, 시스플라틴, 플리메타사졸/트리메토프림, 아부프루판 등이 있다.
 - 플루리콜, 에네노글리코사이드(타크로리무스의 혈중 농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 나타날 수 있다).
 - 신동맥혈순환에는 신경독성이 증가 될 수 있다.
 - 이 약은 혈장 단백질과 강하게 결합한다. 따라서 혈장단백질과 강한 친화력을 가진 약물들(항응고제, 경구양당뇨병약제, 비스테로이드소염진통제와 상호작용 할 가능성이 있으므로 투여시 주의해야 한다.
 - 세린프로스타민: 간약물대사소 CYP3A4가 유도되어 이 약의 대사가 촉진되어 이 약의 혈중농도가 저하할 가능성이 있으므로 이 약을 투여하는데 세린프로스타민 합용 시킬물 또는 약작용을 상충하지 않도록 주의하여야 한다.
 - 면역억제작용을 가진 약물 (면역억제제:부신피질호르몬 등, 항류마티스제(DMARD):메토타렉세이트 등) : 둘 다 면역억제작용을 가지므로 과도한 면역억제가 일어날 수 있다. (일반적 주의항 참조)
 - 에플레레논(칼륨의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 정기적인 혈청칼륨농도의 모니터링과 같은 처치를 취해야 한다)
 - 타크로리무스의 농도를 변화시키는 약물들
 - 타크로리무스가 대부분 간의 CYP3A4 효소계에서 대사가되기 때문에 이러한 효소를 억제하는 물질은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킨다. 이러한 약물을 병용하여 사용하는 경우, 혈중 농도 감사뿐만 아니라 OT 병용에 대한 심도도 모니터링, 신장기능과 다른 이상반응에 대한 면밀한 모니터링이 강력히 권장된다. 이러한 약물들과 병용시에는 혈중농도가 모니터링과 적절한 용량의 조절이 반드시 필요하다. 또한 이 효소계의 반응용 유도하는 약물들은 타크로리무스의 대사를 증가시켜서 혈중농도를 감소시킬 수 있다.
 - 타크로리무스의 혈중농도를 증가시킬 수 있는 약물들 및 생약요법
 - 칼슘채널차단제 : 니카르디핀, 메페리딘, 딜티아zem, 니페디핀, 날피디핀 등
 - 항진균제 : 클로트리마졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸 등
 - 항생물질 : 조사마이신, 클레로트라마신, 트레아난도마이신, 에리트로마이신 등
 - 위장과 연동 운동 억제제 : 시사프라이드, 메토킬로프라마이드, 란소프라졸
 - 아미오다론
 - HIV 프로테아제 저해제 : 리토나비르, 사퀴나비르, 네피나비르 등
 - HCV 프로테아제 저해제: 텔라프레비르, 보세프레비르, 그리고 다사부비르 무유와 상관없이 오메타사비르와 파리티라베리르를 리토나비르와 병용, 약동학 개선제 코비시타미 및 티로신 키나아제 억제제 니올티닙과 이메타닙 등
 - 기타 : 브로모크립틴, 시메티딘, 시클로스 포린, 다나졸, 에티날베스트라디올, 메틸프레드니솔론, 메토클로프라마이드, 클로라페니콜, 네파조돈, 수산화아그네소-알루미늄, 오메프라졸, 란소프라졸, 단백질분해효소억제제, 레테르보비르 등
- 오미자 추출물
- 타크로리무스의 혈중농도를 감소시키는 약물들
 - 항진균제 : 키리바마제핀, 페노비타졸, 페니토인 등
 - 항생물질 : 리라피루틴, 리라피린, 리라피스 등
 - 항응제 : 카스포미친, 메타미졸
 - 기타 : 시클로리무스
- 타타 대사에 영향을 줄 수 있는 약물들 : 바르비테레이트, 코르티코스테로이드, 코르티손, 에르고타민, 에티날베스트라디올, 게스토펬, 이소니아지드, 타목시펜, 트리아세탈로렌도마이신, 염산아그네소-알루미늄, 담금, 리도카인, 메페리딘, 미코나졸, 미다졸람, 도레메타드론, 퀴니딘 (이와 반대로 이 약은 다음과 같은 약물의 대사를 저해한다. : 시클로스포린, 코르티손, 테스토스테론, 페노나르비탈, 엔티페르, 스테로이드 제제약, 락타아제 및 효소 특화된 주위가 필요하다.)
- 미코페놀산의 장간순환을 저해하는 시클로스포린에서 이러한 저해 영향이 없는 타크로리무스로 병용 요법으로 전환할 경우 주의가 필요한데, 이는 미코페놀산 노출의 변화를 초래할 수 있기 때문이다. 미코페놀산의 장간순환을 저해하는 약물은 미코페놀산의 혈장수치를 낮추어 이 미코페놀산의 효능을 낮출 가능성이 있다. 따라서, 시클로스포린에서 타크로리무스로 전환하거나, 타크로리무스에서 시클로스포린으로 전환할 때 미코페놀산의 혈중 농도에 대한 모니터링이 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 타크로리무스는 태반을 통과할 수 있고 자궁 내에서 타크로리무스에 노출되었던 영아는 조숙, 선천성 기형, 저체중출산, 태아가사(fetal distress)를 겪을 위험이 있다는 것을 알 수 있었다. 임신 중 타크로리무스 사용시 조산분만, 신생아 고칼혈혈중 및 신기능장애 등이 유발될 수 있다.
- 타크로리무스는 영아(임신상)농도 포함 있는 임부의 고혈당상태를 증가시킬 수 있다. 주기적으로 혈당 상태를 모니터링 해야한다. 또한 태아에 대한 이상반응을 더 악화시킬 수 있고, 전진간증(pre-eclampsia)을 증가시킬 수 있다.

- 생식능력에 있는 여성 및 남성이 타크로리무스 치료를 시작할 때에는 치료 시작 전 적절한 피임수단을 고려하여야 한다. 임부에게 타크로리무스치료는 다른 안전한 대체 치료가 없거나 태아에게 미치는 잠재적 위험성보다 임부가 얻는 이익성이 더 클 때에만 투여가 고려될 수 있다.

- 젗드와 토끼를 사용한 시험에서 타크로리무스는 모유분독성을 나타내는 용량에서 배젗자 독성을 나타내었다.
- 타크로리무스는 모유로 이행되므로 태아에서의 약영향을 배제할 수 없다. 이 약을 투여하는 동안 모유수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

- 신시식에서 12세 미만의 소아 (저체중출산아, 신생아, 영아)에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다 (사용경험이 적다).
- 루마티스관절염에서는 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다 (사용경험이 없다).
- 루푸스신염에서는 16세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다 (사용경험이 없다).

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리기능(신기능, 간기능, 면역기능 등)이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

10. 임상검사시제의 영향

혈중농도 측정 : 많은 임상연구 센터에서 이 약의 혈중농도 측정이 환자의 치료에 도움이 된다는 것을 발견하였다. 정확한 관계가 알려지지는 않았으나, 이러한 혈중농도의 측정은 거부반응과 독성에 대한 임상적 평가, 용량조정, 상승도 평가에 도움을 준다. 타크로리무스의 혈중농도를 측정하기 위해서 다양한 분석법이 사용된다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 환자의 분석법에 의해 실제 측정된 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야 한다. 미국의 임상시험에서 얻어진 자료에 의하면, ELISA법에 의해 측정된 타크로리무스의 혈중농도는 이식후 2주째에는 일정하지 않고 변화가 심하였다. 그러나 이 기간 후에, 이식수술 후 2주째부터 1년까지 일정한 간격을 두고 측정한 평균 최저혈중농도는 9.8~ 19.4 ng/mL이었다.

11. 과량투여시의 처치

용량과다에 대한 경험은 적다. 부주의로 인하여 이 약을 과도하게 복용했을 경우, 치료용량을 복용한 후 나타났던 이상반응과 차이가 없다. 모든 용량과다 발생시에는 일반적인 처치법과 전신적인 치료가 행해져야 한다. 타크로리무스는 물에 대한 용해성이 낮고 적혈구와 혈장 단백질에 강하게 결합되어 있으므로 아무리 심각한 경우라 할지라도 타크로리무스는 투석을 시행할 수 없다. 혈액관류에 대한 자료도 충분하지 않기 때문에 이를 이용하는 것도 적당하지 않다. 경구 중독인 경우, 위세척이나 흡착제의 사용(예, 약용탄)이 유용하다. 급성 경구중독과 급성 정맥독성 시험에서, 사망은 다음과 같은 용량 이식에서 나타났다: 성인 랫드에서, 52 x 사람의 경구 주천용량; 미성숙 랫드에서, 16 x 중추신경; 성인 랫드에서, 16 x 사람의 정맥 주천용량 (모두 체표면적에 근거한 것임)

급성, 아급성, 만성시험과 약리학적인 동물 독성시험에 의하면 이 약의 용량과다에 영향을 받는 주된 징기는 신장계와 체장계(젗드와 Baboon, 논(랫드), 위장관계와 신장계(개와 토끼)였다. 초기 만성시험(영국에서 초기)은 용량 이형제 사용되는 것보다 2~4배 기량 높았을 때, 용량과다의 증상은 내분비 이상, 신장애, 신장염, 심장질환, 고칼혈혈중, 고혈압 등이었다.

12. 적응상의 주의

- 몇몇 건 이식 환자의 경우에 캡슐의 내용물을 물에 녹여 비강, 위장관 연결튜브를 통하여 치료를 시작하였다 한다. 캡슐은 액체와 함께 복용을 해야만 하는데 이때 물이 가장 좋다. 최대 흡수 효과를 기대하기 위해서는 식사 1시간 전이나 식사 2-3시간 후인 공복에 복용해야 한다.
- 약물 교부시 : PTP 포장의 약물은 PTP 판으로부터 꺼내서 복용하도록 지도한다(PTP 판을 잘못 복용하여 딱딱하고 어려운 부분이 시도 정맥을 손상시키고, 심지어 천공을 유발하여 충격등염 등의 중대한 합병증을 유발한다고 보고되고 있다.). 이 약은 PVC 플라스티크와 배합하지 않는다. 이 약 복용을 위한 용기도 PVC를 용해해서는 안된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아연이 함유되어 있는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

- 환자를 위한 정보
 - 이 약을 투여 받는 동안에 환자들은 적절한 임상검사를 반복적으로 실시하여야 한다. 환자에게 완전한 용량 가이드라인 및 임상 시 발생할 수 있는 위험성과 이에 대한 위험성의 증가에 대한 알려주어야 한다.
 - 이 약이 당뇨병을 유발할 수 있으므로 당뇨, 다갈, 공복혈당 이상증에 의해서도 주의하여 함을 권고한다.
 - 다른 면역억제제들과 마찬가지로 약성 피부변화의 잠재적인 위험성이 있으므로, 햇빛이나 자외선에 노출될 때에는 보호복과 자외선차단제를 사용하도록 한다.
- 발생성 뇌이원성, 생식장애
 - 장기이식후 면역억제제의 합병증으로 종양발생이 증가한다. 가장 흔한 형태는 호지킨림프종과 비배암이다. 다른 면역억제제로 치료할 때와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자들도 정상인이나 건강한 사람들에 비해 악성종양이 발생할 가능성이 높다. Epstein-Barr Virus와 관련한 림프종도 증식성 질환도 발견되나 면역억제제의 복용감소나 중단에 의해 증상이 소실된다고 보고되어 있다.
 - 박테리아성신모세포, 대장균) 또는 포유류세포(chineses hamster lung-derived cell) in vitro 변형시험 시행, in vitro CHO/HGPRT 변형원성 시험, In vitro염색체 이상 유발성 시험이 Mice 를 대상으로 시행되었으나 유전독성은 발견되지 않았다. 타크로리무스는 설치류의 간세포에서 DNA 합성에 영향을 미치지 않았다.
 - 알코올, 수컷 랫드와 마우스에서 발암성 연구가 진행되었다. 80주 마우스시험과 104주 랫드 시험에서 타크로리무스의 용량과 종양발생 관계는 없음이 확인되었다. 마우스와 랫드 시험에서 사용된 최고용량은 체표면에 근거한 권장 임상용량인(0.1~0.2 mg/kg/aday)의 0.8~2.5배(마우스), 3.5~7.1배(랫드)였다.
 - 타크로리무스 수컷 랫드에게 2~3mg/kg/day(체표면적 기반)으로 임상 용량 범위의 1.6~6.4배)를 피하 투여하였을 때 용량의 의존적으로 정자 수가 감소하였다. 타크로리무스 1.0mg/kg(체표 면적 기반)으로 임상 용량 범위의 0.8~2.2배)를 교배 전 또는 교배 중인 암컷 수컷 랫드에게 경구투여 하였고, 마찬가지로 임신/수유 중인 암컷에게도 동일하게 투여하였다. 이 때 높은 비율의 정자수 이상과 출산하지 못하거나 생존하지 못한 새끼 수 등의 증가는 타크로리무스가 배자 치사 및 암컷 생식 능력에 대한 부작용에 연관이 있다는 점을 시사한다. 3.2mg/kg(체표면적 기반)으로 임상 용량 범위의 2.6~9.9배)로 투여하였을 때에는 발정 주기, 분만, 새끼 생존, 새끼의 기능장애에 대한 두드러진 부작용을 포함한 생식독성뿐만 아니라 모체 및 부계 독성과도 관련성이 있었다.
- 랫드에서 5 mg/kg의 용량 2주간 경구투여한 약리시험에서 내분비의 저하 및 체장 신슬린 함량의 저하가 나타났다.

	포장단위
프로그램® 캡슐 0.5mg	50캡슐/Box (10캡슐/PTP X 5)
프로그램® 캡슐 1mg	100캡슐/Box (10캡슐/PTP X 10)
저장방법	</